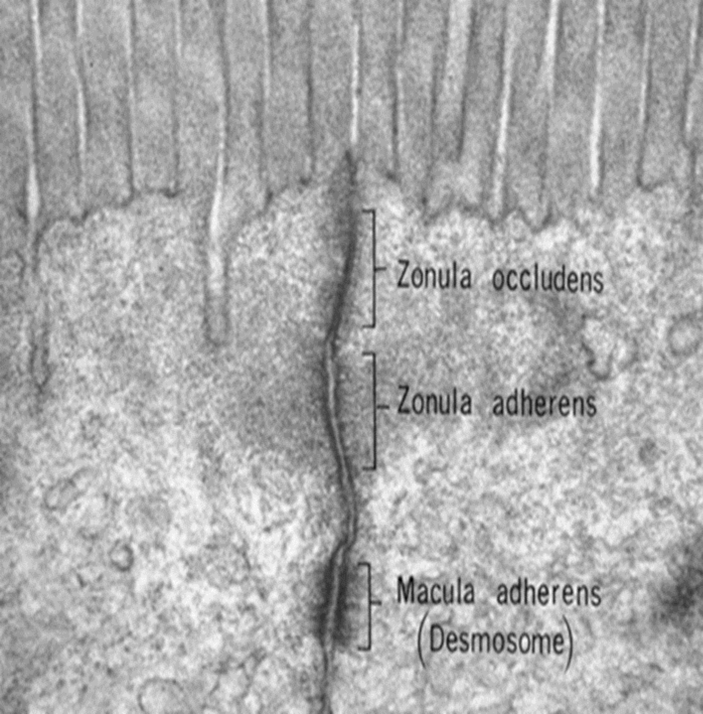
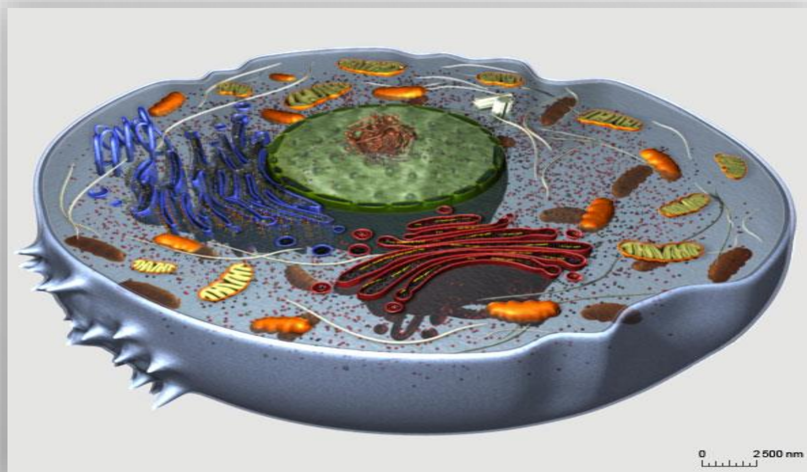


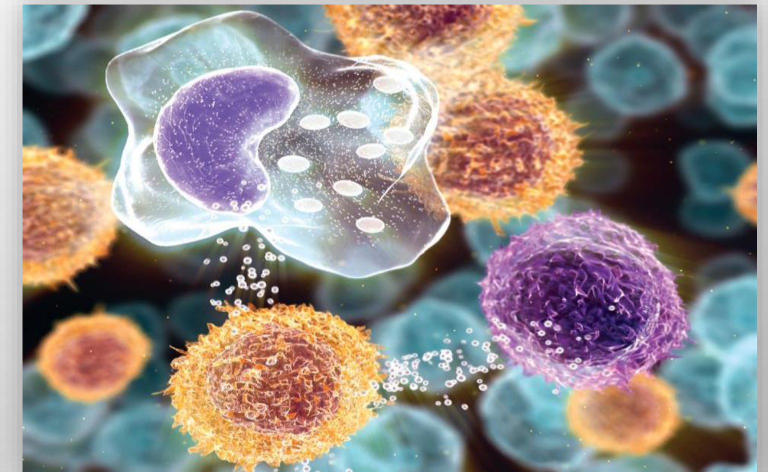
CYTOLOGIE
1ÉRE ANNÉE MÉDECINE



Les jonctions et les molécules d'adhésion cellulaire



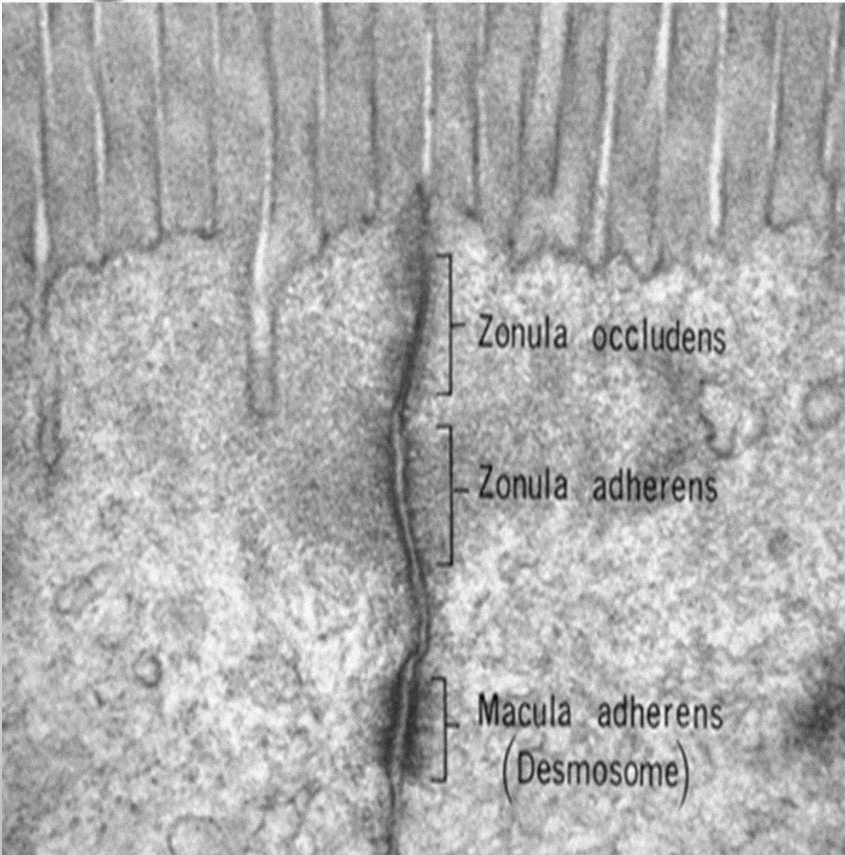
DR BERROUKECHE.F
CHARGER DE COURS DE CYTOLOGIE
FACULTÉ DE MÉDECINE



2017-2018

Université de Bechar

Les jonctions et les molécules d’adhéion cellulaire



Dans ce chapitre

A-Les molécules d’adhésion

1. Les cadhérines

2 .Les sélectines

3 .Les intégrines

4 .Les immunoglobines Ig-CAM

B-Les jonctions cellulaires

1 Les jonctions serrées (zonula occludens)

2 Les jonctions d’ancrage

3 Les jonctions communicantes

4 Les hémidesmosomes

A-Les molécules d’adhésion cellulaire

1. Les cadhérines

2 .Les sélectines

3 .Les intégrines

4 .Les immunoglobines Ig-CAM

Les molécules d’adhésion

Chaque cellule exprime une combinaison de différentes molécules d’adhésion.

Les différences quantitatives et qualitatives de l’expression des molécules d’adhésion par les cellules leur permettent de moduler finement les interactions qu’elles peuvent faire entre elles ou avec la matrice.

Classification des molécules d'adhésion

Ce sont en général des glycoprotéines transmembranaires classées en deux catégories :

• les **SAM (*Substrat Adhesion Molecule), responsables de l'adhésion cellule/*matrice.**

Cette adhésion se fait par l'intermédiaire de certains protéoglycanes transmembranaires, mais aussi et surtout par l'intermédiaire des **intégrines**, une famille de récepteurs qui fixent la plupart des molécules matricielles.

• les **CAM (*Cell Adhesion Molecule), responsables de l'adhésion intercellulaire.***

Cette adhésion implique 4 classes de glycoprotéines : **cadhérines**, molécules d'adhésion de **la superfamille des immunoglobulines, sélectines et intégrines.**

(Note : Une même molécule peut jouer le rôle de CAM ou de SAM.)

Localisation des molécules d’adhésion

Les molécules d’adhésion sont retrouvées au niveau de régions très structurées de la membrane plasmique : les **jonctions intercellulaires (cellule/**cellule) et les **jonctions cellule/matrice.**

Ces molécules interviennent également dans les **mécanismes d’adhésion non jonctionnelle.**

On les retrouve donc aussi dans des régions d’organisation moins systématique où la membrane plasmique d’une cellule entre en contact avec une autre cellule ou avec

Importance du calcium dans l'adhésion cellulaire

La plupart des molécules d'adhésion sont **calcium-dépendantes car la présence d'ions Ca2+ extracellulaires est indispensable pour permettre leur** fixation à une autre cellule ou à une molécule matricielle.

Seules les molécules d'adhésion de la famille des Immunoglobulines sont Ca2+ indépendantes.

Note : L'EDTA, très utilisé en culture cellulaire, est un agent chélateur qui piège les ions Ca2+ du milieu extracellulaire et provoque ainsi la dissociation des liaisons cellule/cellule et cellule/lame basale.

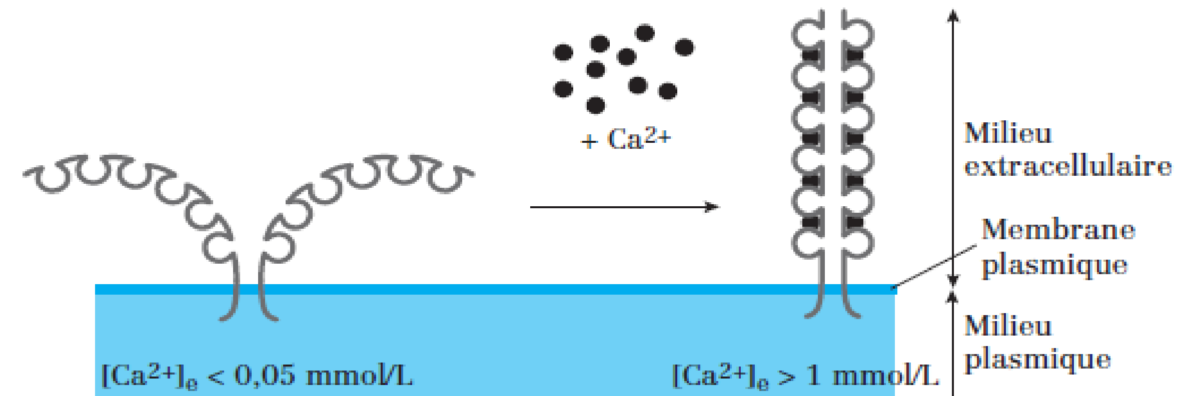


Fig. 62.2 : Modulation des propriétés adhésives des cadhérines par le Ca^{2+} extracellulaire

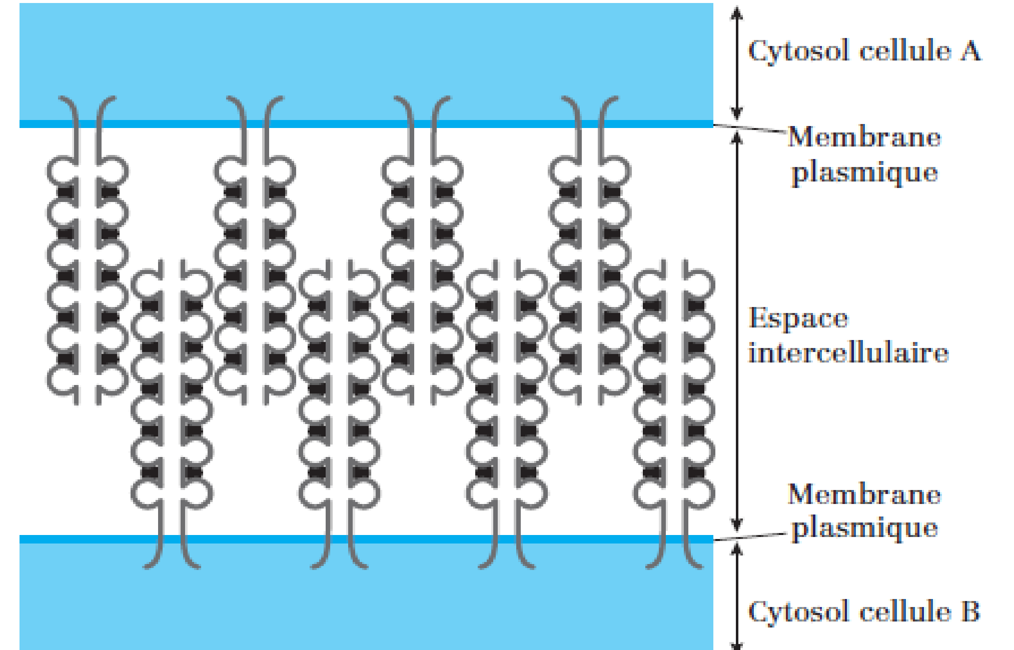


Fig. 62.3 : Fixation d'homodimères de cadhérines entre deux cellules voisines

Fonctions des molécules d’adhésion

a) Rôle de communication entre la cellule et son environnement

La fixation de ligands sur les SAM et les CAM peut impliquer des changements de la morphologie et/ou du comportement de la cellule qui les exprime à sa surface. C’est la **transduction mécano-chimique.**

b) Rôle dans l’embryogenèse

Les molécules d’adhésion assurent la migration des cellules le long de voies spécifiques, puis leur assignation à résidence dans un tissu donné. C’est l’**adhésion sélective.**

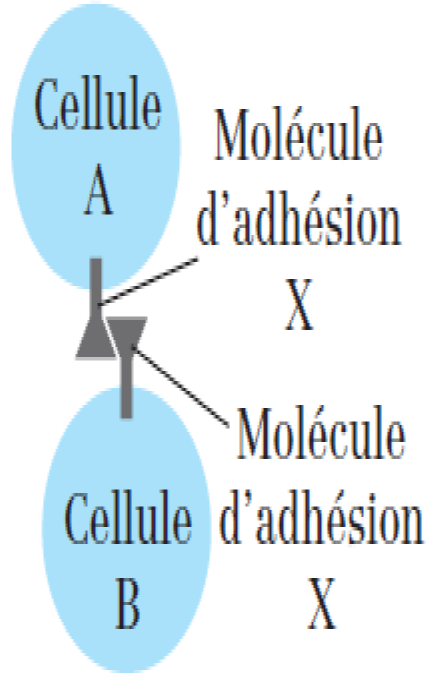
Le phénomène, également observé dans les tissus matures, joue un rôle dans le maintien actif de leur architecture et de leur intégrité.

Mécanismes d'adhésion intercellulaire impliquant les molécules d'adhésion

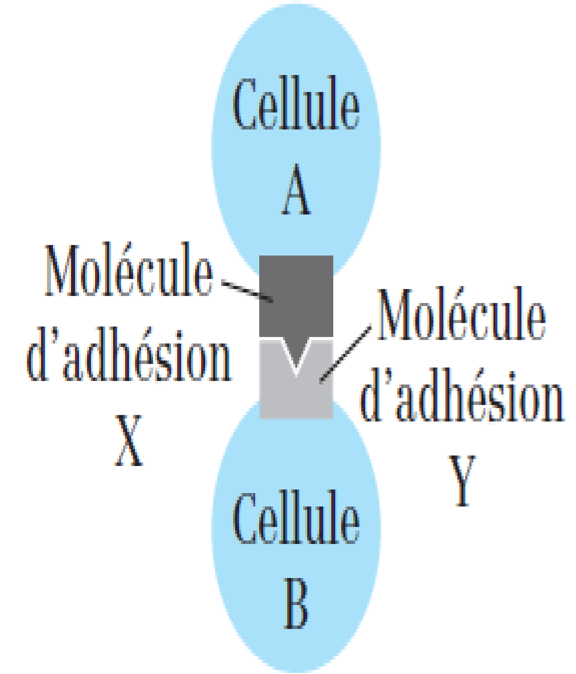
Les liaisons intercellulaires peuvent se faire de deux façons :

1) Fixation homophile : La molécule d'adhésion X portée par la cellule A se fixe sur la molécule **X portée par la cellule B adjacente.**

2) Fixation hétérophile : La molécule d'adhésion X portée par la cellule A se fixe sur la molécule **Y portée par la cellule B adjacente (X et Y sont des** molécules différentes).



Fixation homophile



Fixation hétérophile

Fig. 60.1 : Les deux mécanismes d'adhésion intercellulaire médiés par les molécules d'adhésion

Les cadhérines: vient de mot calcuim adhérine

Structure

Sont des glycoprotéines transmembranaires.

possèdent une spécificité de liaison homophile-homotypique calcuim-dépendante.

Le site de fixation des ions calcium se trouve sur la partie N-terminale extracytoplasmique.

L'absence de calcium aboutit à une dissociation du domaine extracellulaire et donc de la rupture de la jonction cellulaire.

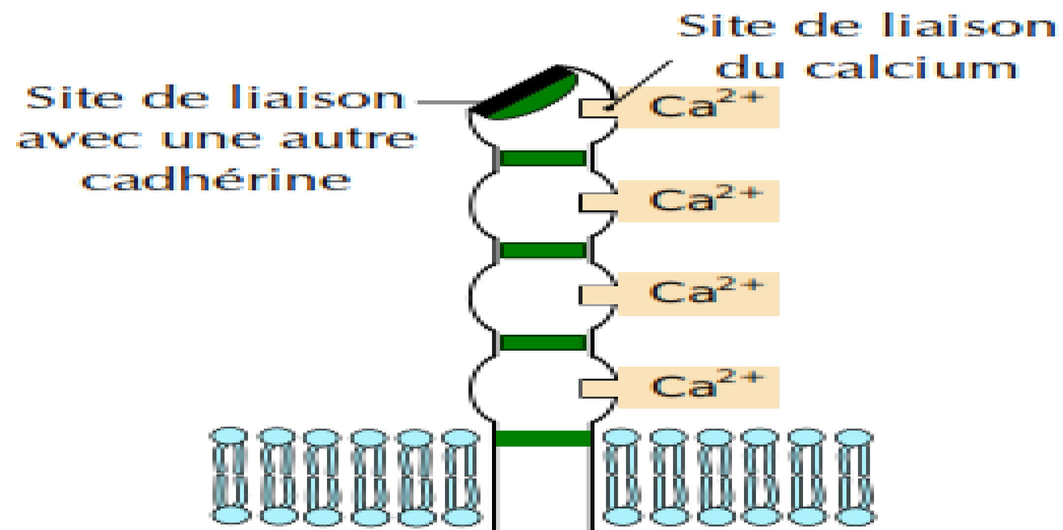


FIGURE 6.1 – Structure de la cadhérine.
Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique ©

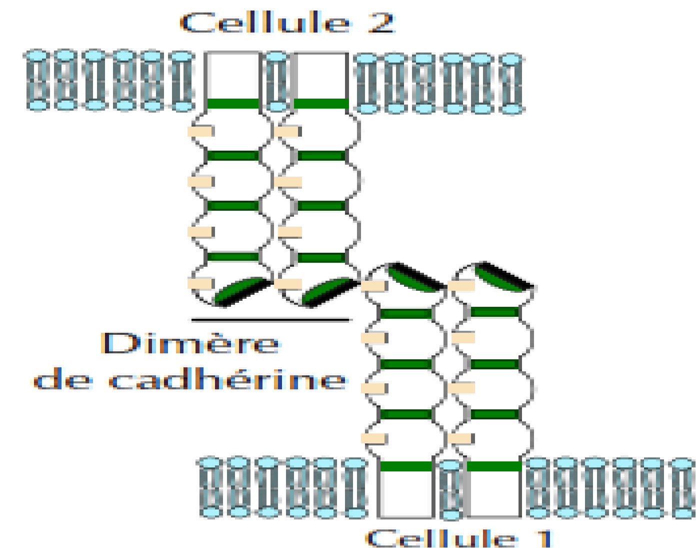


FIGURE 6.2 – Bordure en brosse.
Adaptée depuis Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique ©

Classification des cadherines

Il existe presque une cadhérine spécifique pour chaque tissu, en voici quelques unes:

E-cadhérine : élaborée par les cellules épithéliales et embryonnaires.

L-cadhérine : élaborée par les cellules hépatiques.

VE-cadhérine : élaborée par les cellules endothéliales.

P-cadhérine : que l’on trouve dans le placenta.

Fonctions des cadhérines

A. Formation de jonctions: jonctions adhérente et desmosome.

B. Inhibition de contact: L'inhibition de contact est un mécanisme de contrôle de la division cellulaire. L'inhibition de la cadhérine bloque l'inhibition de contact et les cellules prolifèrent sans interruption sans autre limite que l'épuisement du milieu.

C-Rôle dans la morphogenèse

La morphogenèse est l'ensemble des lois qui déterminent la forme, la structure des tissus, des organes et des organismes.

Les sélectines

Structure:

Sont des glycoprotéines transmembranaires, calcium dépendantes impliquées dans des liaisons hétérophiles et hétérotypiques.

Elles ne sont pas présentes en permanence, et elles peuvent etre induites par un signal extracellulaire : elles sont présentes dans des vésicules à l'intérieur de la cellule et lorsque la cellule est stimulée, ces vésicules migrent à la surface.

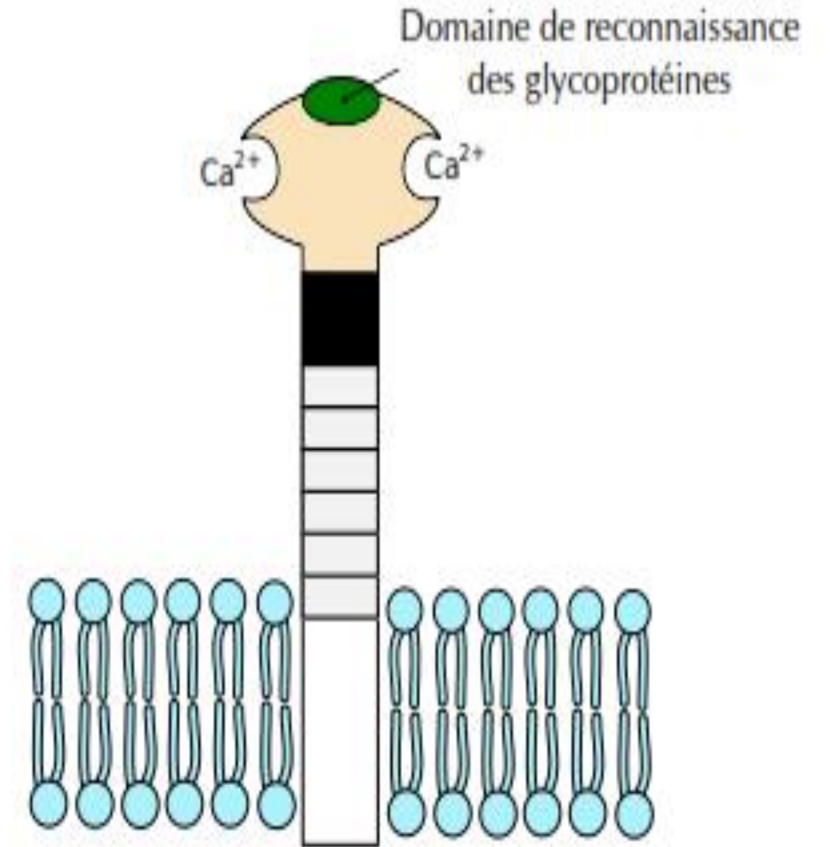


FIGURE 6.3 – Structure d'une sélectine.
Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique ©

Classification des selectines

Il existe trois types de sélectines :

Sélectines L (leucocytaires) : exprimées par les leucocytes ;

Sélectines P (plaquettaires) : exprimées par les plaquettes et les cellules endothéliales ;

Sélectines E (endotheliales) : exprimées par les cellules endothéliales.

Fonctions de sélectines

Les sélectines reconnaissent spécifiquement des parties glucidiques et oligosaccharidiques de glycoprotéines et des glycolipide présentes sur les autres cellules et interviennent dans de nombreux phénomènes.

A. Inhibition de contact

B. Diapédèse

Lors d’une réaction inflammatoire les sélectines ralentissent la vitesse de déplacement des leucocytes, a fin de permettre la diapédèse.

Étapes de la réaction inflammatoire

Les principales étapes d’une réaction inflammatoire sont :

Lésion et infection : c’est ce qui initie la réaction inflammatoire.

Chimiotactisme : c’est le processus d’attraction qui oriente les globules blancs vers le site de l’infection.

Vasodilatation : La vasodilatation locale a pour but d’augmenter la circulation du sang afin d’évacuer les cellules mortes et les toxines (détersion), et d’apporter les éléments nécessaires à la guérison, notamment des globules blancs (lymphocytes).

Roulement des leucocytes sur la paroie interne de l'endothélium : ce roulement est dû à :

1.L'activation des cellules endothéliales et des leucocytes par les chémokines libérées et l'expression de la P-sélectine par l'endothélium.

2.Le leucocyte reconnaît la P-sélectine grâce à un motif glucidique et exprime la L-sélectine.

3.La cellule épithéliale reconnaît la L-sélectine du leucocyte grâce à un motif glucidique et exprime la E-sélectine.

4.Le leucocyte reconnaît la E-sélectine grâce à un motif glucidique.

Cette expression alternée des sélectines spécifiques des leucocytes et des cellules endothéliales induit le roulement du leucocyte.

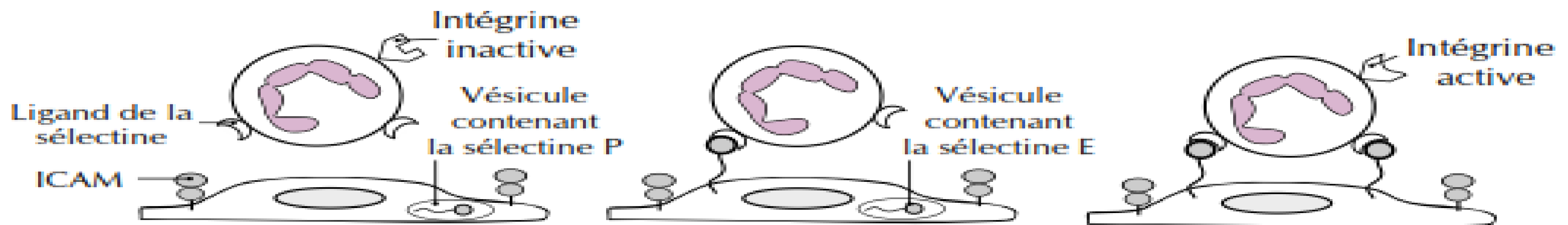
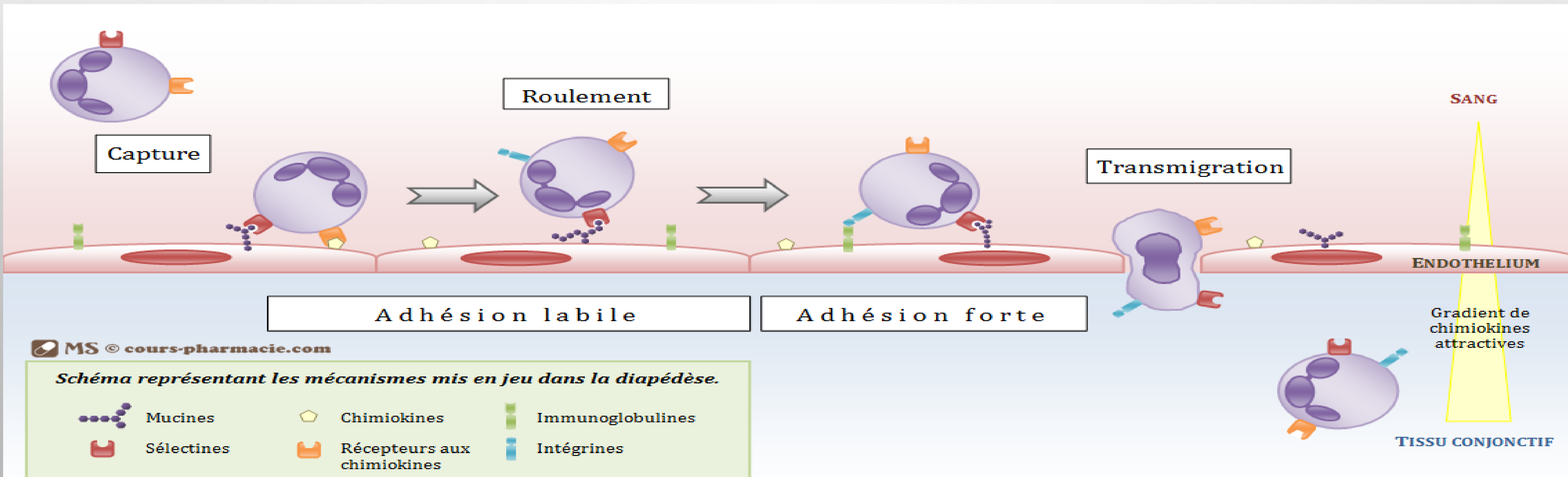


FIGURE 6.4 – Adhésion et roulement du leucocyte.

Fixation ferme du leucocyte sur les cellules endothéliales : l'activation des intégrines du leucocyte et leur interaction avec les I-CAM des cellules endothéliales permet la fixation ferme du leucocyte entre les deux cellules et son aplatissement.

Diapédèse : Est le mécanisme par lequel un leucocyte s'insinue entre les cellules endothéliales d'un capillaire sanguin. Cela ce fait grâce à un relâchement temporaire des jonctions d'adhérence.

Phagocytose : c'est le procédé par lequel les microbes sont détruits par les phagocytes.



Les intégrines

Structure

Sont des glycoprotéines transmembranaires qui assurent des interactions hétérotypiques et hétérophiliques et sont calcium-dépendantes.

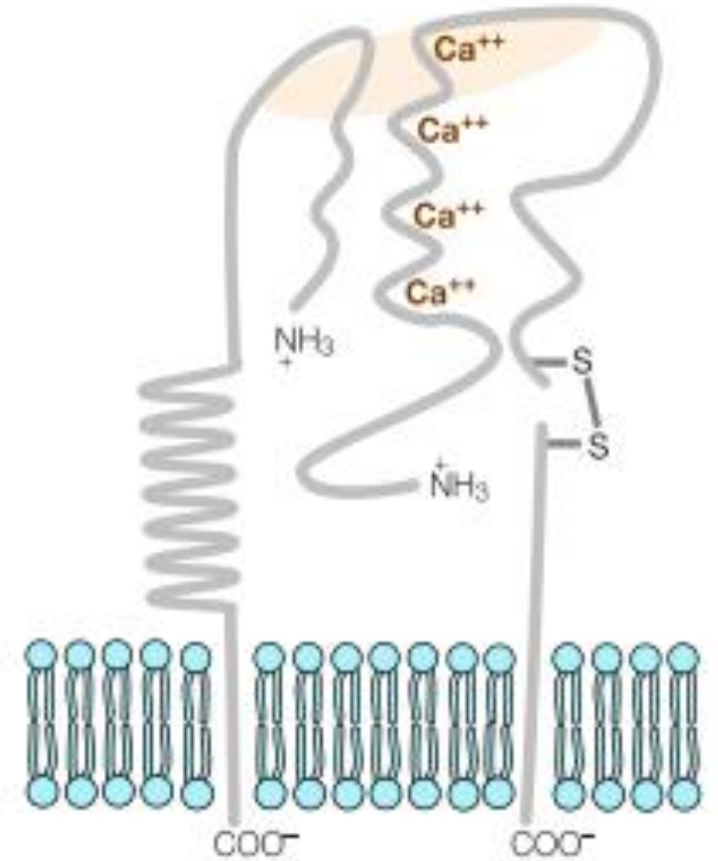


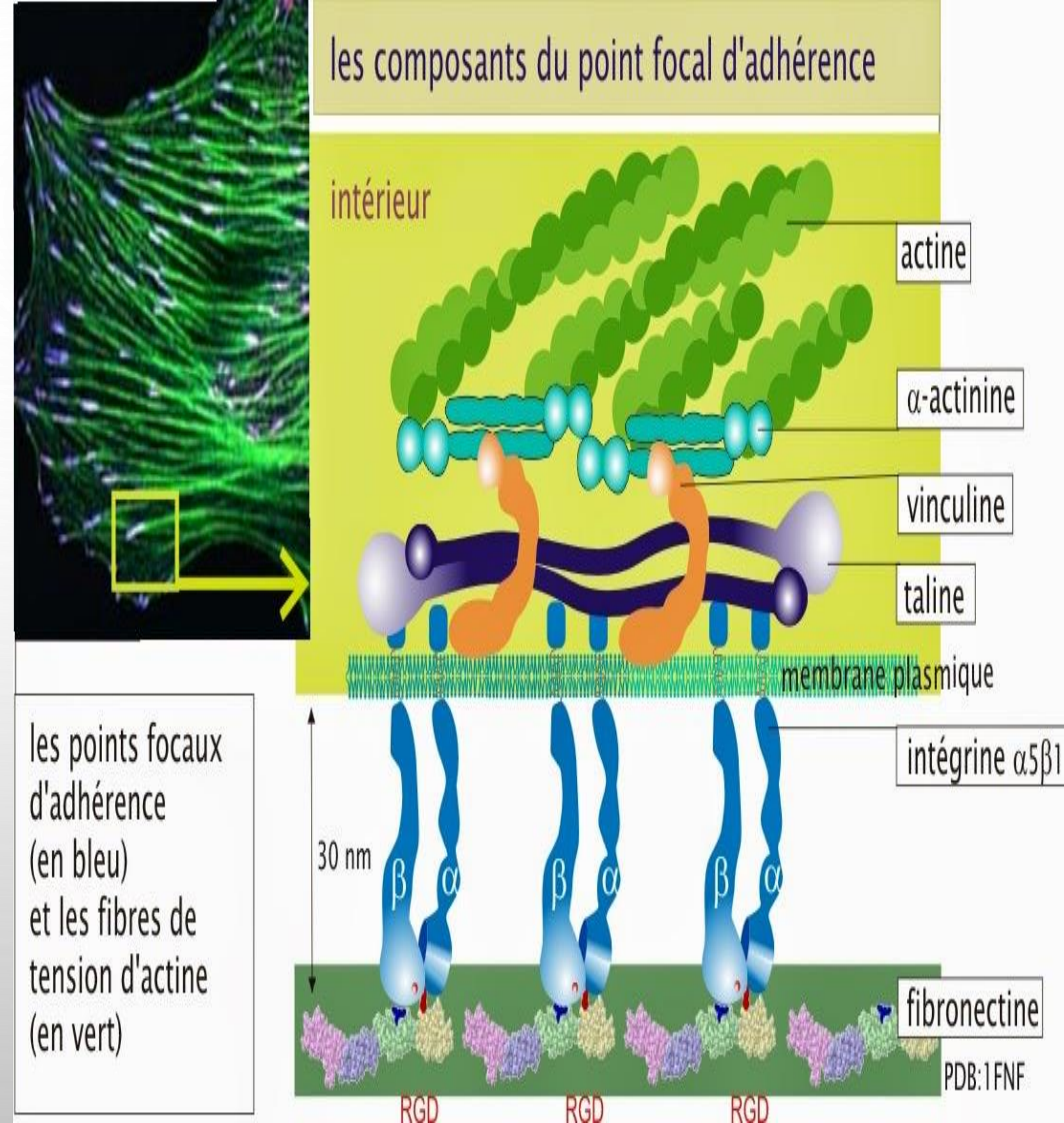
FIGURE 6.7 – Structure d'une intégrine. Wikipédia.

Les intégrines

Structure

La portion intracellulaire des integrines est liée aux protéines du cytosquelette notament (l’actine, cytokératine) par l’intermédiaire d’autres protéines (talline, vinculine, actinine).

Leurs domaines extracellulaires se lient à de nombreux ligands de la matrice extracellulaire (laminine, fibronectine, etc.) ou de la lame basale.



Fonctions des intégrines

A. Attachement de la cellule à la matrice extracellulaire

B. Coagulation

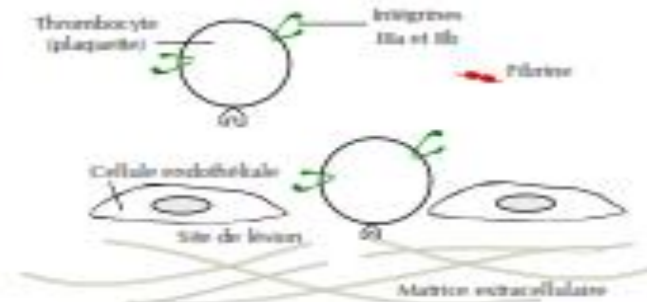


FIGURE 6.8 – Les plaquettes s'attachent à la lame basale grâce à des intégrines. Domaine public.

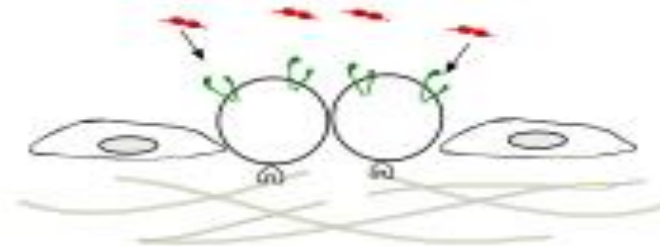


FIGURE 6.9 – Une fois les plaquettes attachées à la lame basale, les molécules de fibrines se fixent sur les intégrines IIb/IIIa.

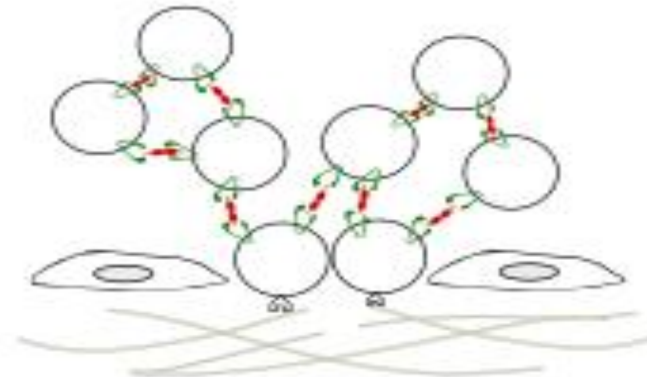


FIGURE 6.10 – D'autres plaquettes se fixent sur les molécules de fibrine et forment ainsi un caillot.

Les immunoglobines Ig-CAM

Structure

Les Ig-CAM sont des immunoglobines transmembranaires dont le domaine extracellulaire est caractérisé par la présence de 5 boucles. Les extrémités de ces boucles sont réunies par des ponts disulfures.

Elles sont indépendantes de calcuim et sont impliquées dans des interactions homotypiques ou hétérotypiques, homophiliques ou hétérophiliques.

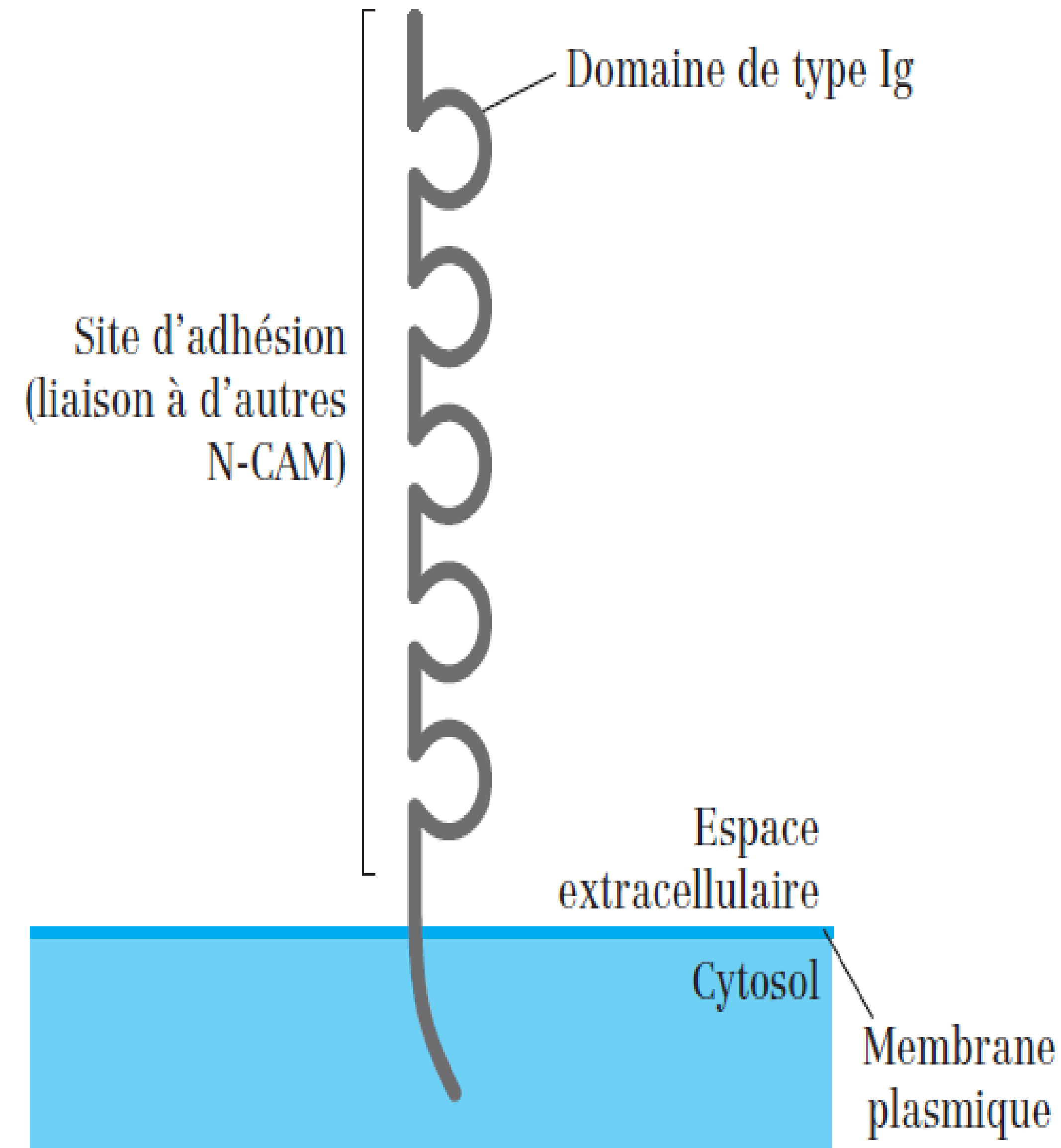


Fig. 64.1 : Structure des N-CAM

Classification des Ig-CAM

Cette famille est particulièrement nombreuse, on compte parmi elle :

N-CAM : qui sont abondantes dans le système nerveux;

I-CAM : qui sont présentes au niveau des cellules endotheliales;

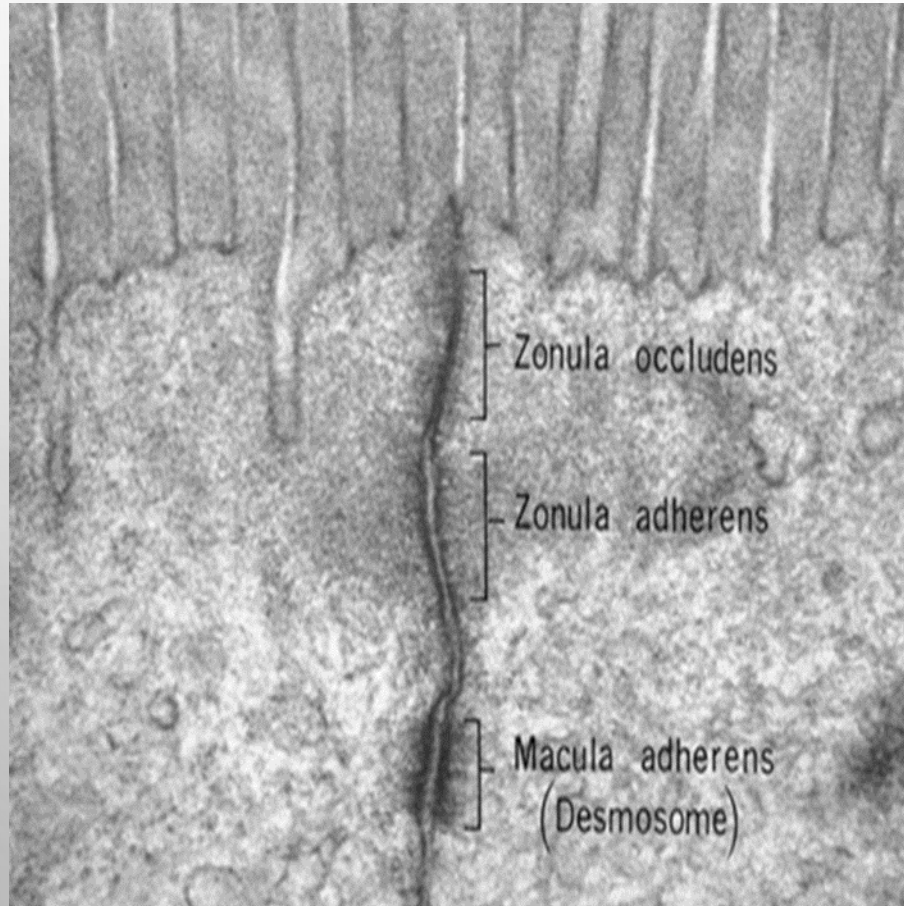
L-CAM : qui sont présentes au niveau des cellules hépatiques.

Fonctions des Ig-CAM

Les Ig-CAM assurent l’adhésion cellulaire dans plusieurs tissus:

par exemple les N-CAM assurent des liaisons homophiliques entre neurone/neurone, neurone/cellule gliale ou neurone/cellule musculaire, au cours de la formation du système nerveux.

B-Les jonctions cellulaires



1 Type des jonctions cellulaires

2 Forme des jonctions cellulaires

3 Les jonctions serrées (zonula occludens)

4 Les jonctions d'ancrage

5 Les jonctions communicantes

6 Les hémidesmosomes

Définitions des jonctions cellulaires

Les jonctions sont des domaines membranaires spécialisés :

– pour **l’adhérence intercellulaire ;**

– pour **l’adhérence entre les cellules et la matrice extracellulaire.**

Ce sont des zones de différenciation de la membrane des cellules, présentes dans de nombreux types cellulaires :

– certaines uniquement dans les cellules épithéliales (ex : jonctions serrées) ;

– d’autres à la fois dans les cellules épithéliales et non épithéliales (ex : jonctions communicantes).

Type des jonctions cellulaire

Les jonctions cellulaires se classent selon l'espace intercellulaire en :

Jonctions occlusives (occludens) : ce sont des jonctions étanches, l'espace intercellulaire est presque nul, il est imperméable.

Jonctions d'ancrage (adherens) : elles attachent les cellules entre elles ou avec la lame basale, l'espace intercellulaire est large.

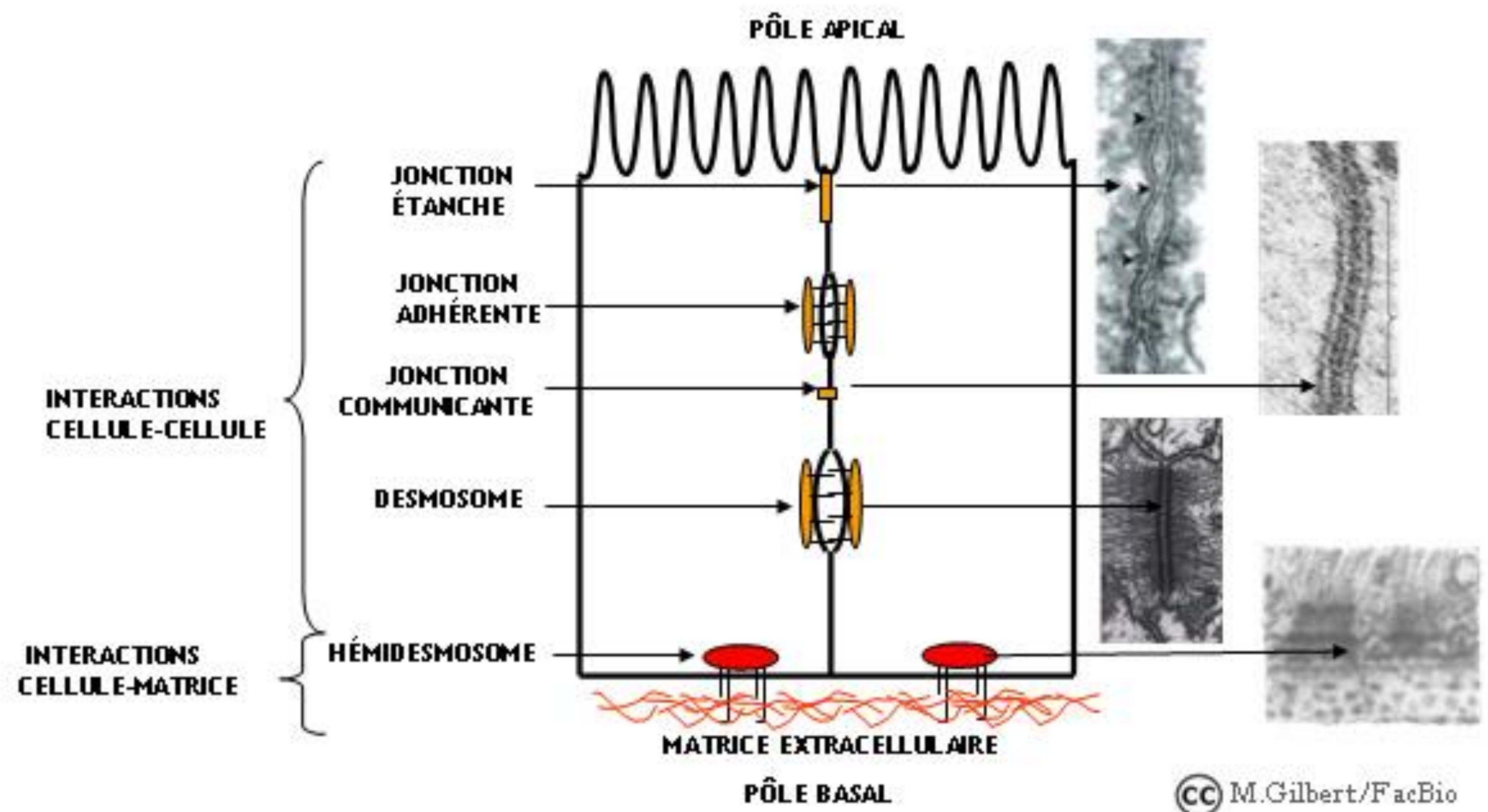
Jonctions communicantes (gap) : elles assurent le passage de molécules informatives d'un certain poids moléculaire. L'espace intercellulaire est réduit.

Les systèmes de jonctions

- 3 types: occludens, communicant, ancrage

DISPOSITIFS DE JONCTION	Jonctions cellule - cellule	Jonctions cellule - MEC
Jonctions occlusives, serrées, ou étanches	Zonula occludens	
Jonctions d'ancrage	Zonula adhaerens	Contacts focaux
	Desmosomes	Hémi-desmosomes
Jonctions communicantes (gap) ou nexus	Jonctions communicantes	

ADHÉRENCES JONCTIONNELLES: CELLULE-CELLULE ET CELLULE-MATRICE EXTRACELLULAIRE (ÉPITHÉLIUM INTESTINAL)



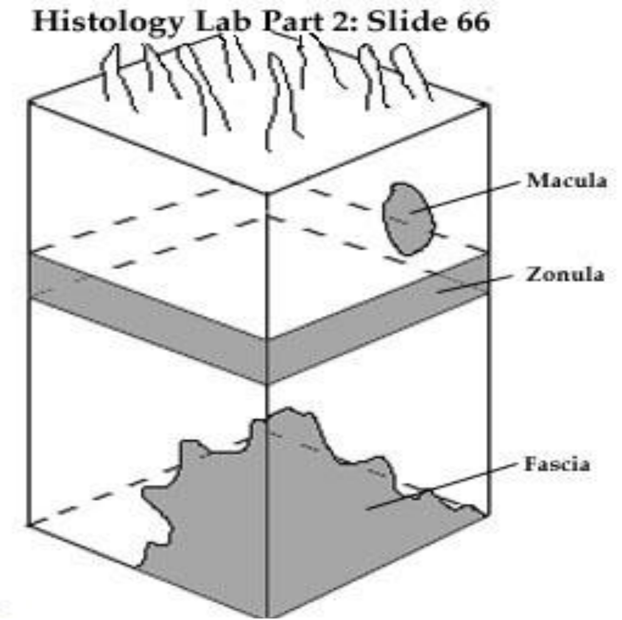
Forme des jonctions cellulaires

Les jonctions cellulaires diffèrent non seulement par leurs structures et leurs fonctions mais également par leur forme. On distingue :

La zonula : il s'agit d'une jonction sous forme de ceinture qui encercle complètement la cellule.

La fascia : c'est une jonction plus ou moins étendue, à contours irréguliers.

La macula : c'est une jonction circulaire.



Topologie \ Fonction	Adherens	Occludens	Communicans
Zonula	«Desmosome » en ceinture	Jonction serrée	—
Fascia	Engrènement	—	Nexus ou J. communicante
Macula	-Desmosome -Hémidesmosome	—	—

STRUCTURE DES JONCTIONS

Les jonctions cellulaires sont

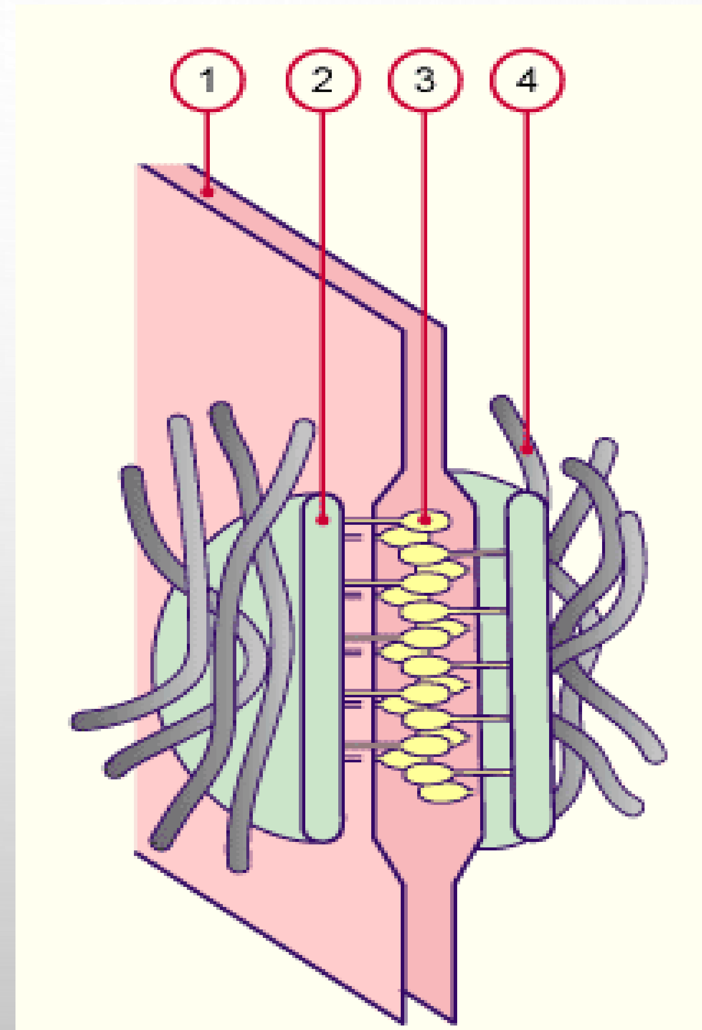
composées de trois éléments

essentiels:

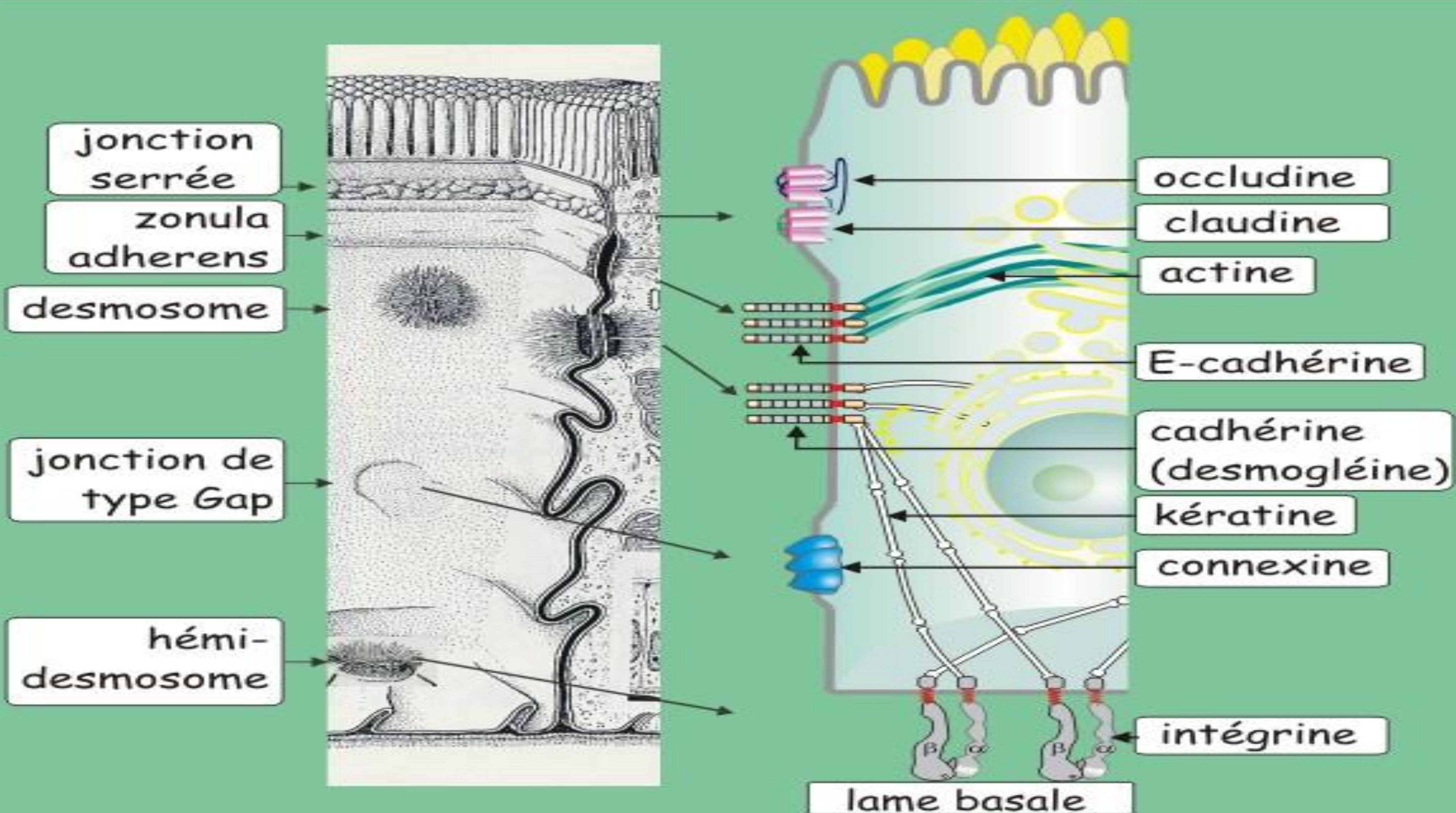
Les molécules transmembranaires

Plaque cytoplasmique

Molécules de cytosquelette



1 espace intercellulaire
2 plaque cytoplamique faite de
3 desmoplakines
4 desmogléines
filaments de kératine ancrés à la plaque cytoplasmique


les jonctions cellulaires
jonction serrée
zonula adherens
desmosome
jonction de type Gap
hémi-desmosome
occludine
claudine
actine
E-cadhérine
cadhérine (desmogléine)
kératine
connexine
intégrine
lame basale

Les jonctions serrées (zonula occludens)

Les jonctions serrées (étanches, occlusives, tight junctions ou encore zonula occludens) sont des régions spécialisées de la membrane plasmique qui ceinture la cellule à l'apex.

Les feuillets externes des membranes plasmiques appartenant à deux cellules voisines établissent un contact si étroit (sans toutefois fusionner) qu'ils rendent l'espace intercellulaire étanche et empêchent le libre passage des molécules de la lumière vers l'espace intercellulaire.

Les complexes protéiques occludines et claudines transmembranaires sont liés aux éléments de cytosquelette (microfilaments) principalement la spectrine et à l'actine.

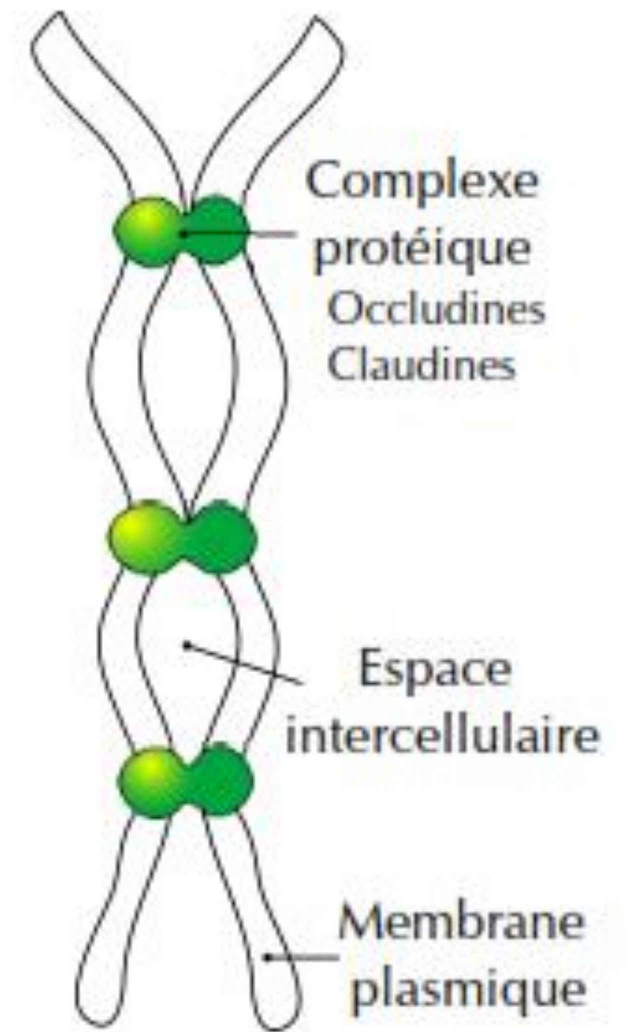


FIGURE 7.1 – Structure d'une jonction serrée. Domaine public.



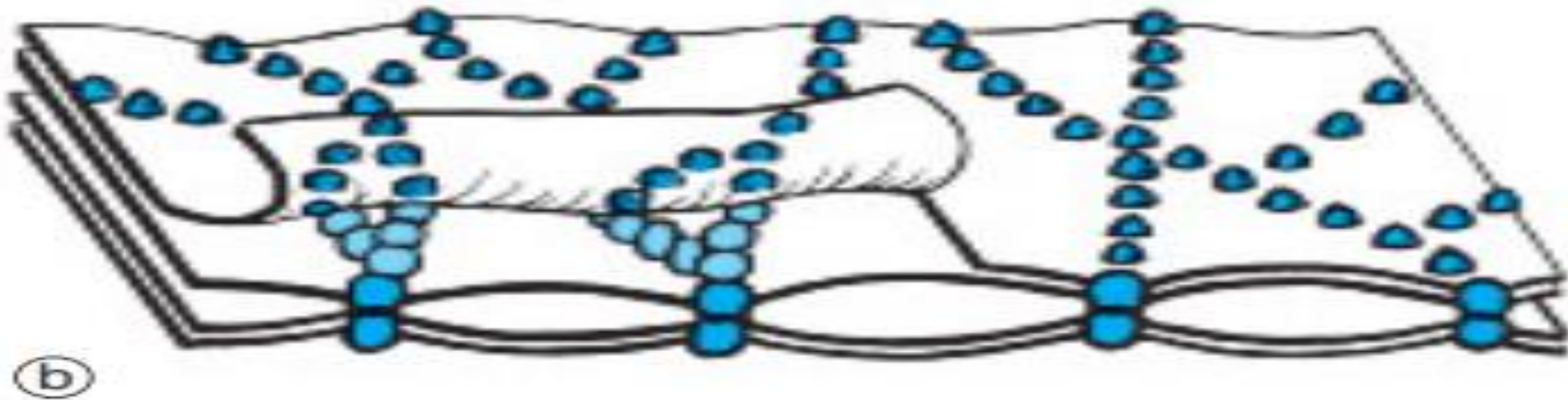


Figure 14.5
Organisation d'une jonction serrée

Les desmosomes de ceinture (zonula adherens)

Les desmosomes de ceinture (jonctions adhérentes, ceinture d'adhérence ou zonula adherens) sont localisés en dessous de la jonction serrée. Ils font complètement le tour de la partie apicale de la cellule, assurant ainsi une excellente adhérence entre les cellules.

Composition moléculaire : l'espace intercellulaire contient des molécules de cadhérine et du calcuim. Le domaine cytosolique des cadhérines est lié aux B -caténines, elles-mêmes fixées à l'a-caténine qui vient se fixer aux filaments d'actine du cytosquelette.

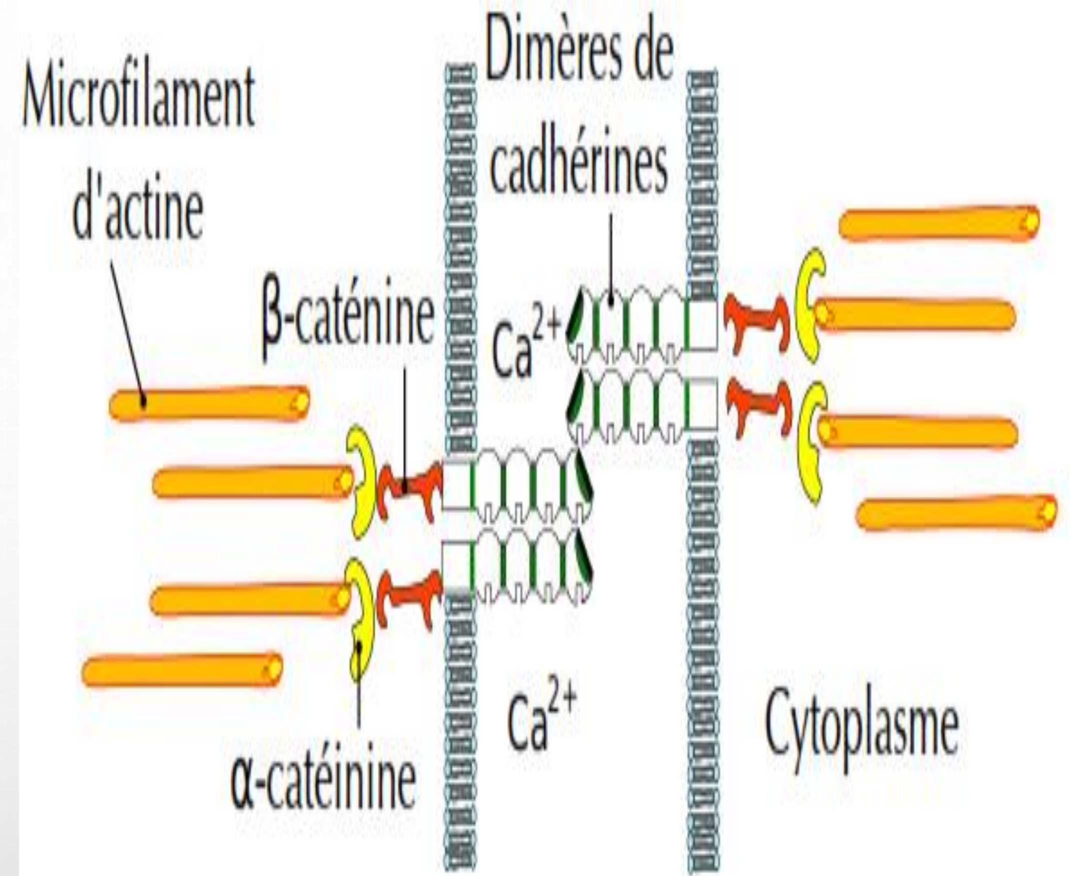
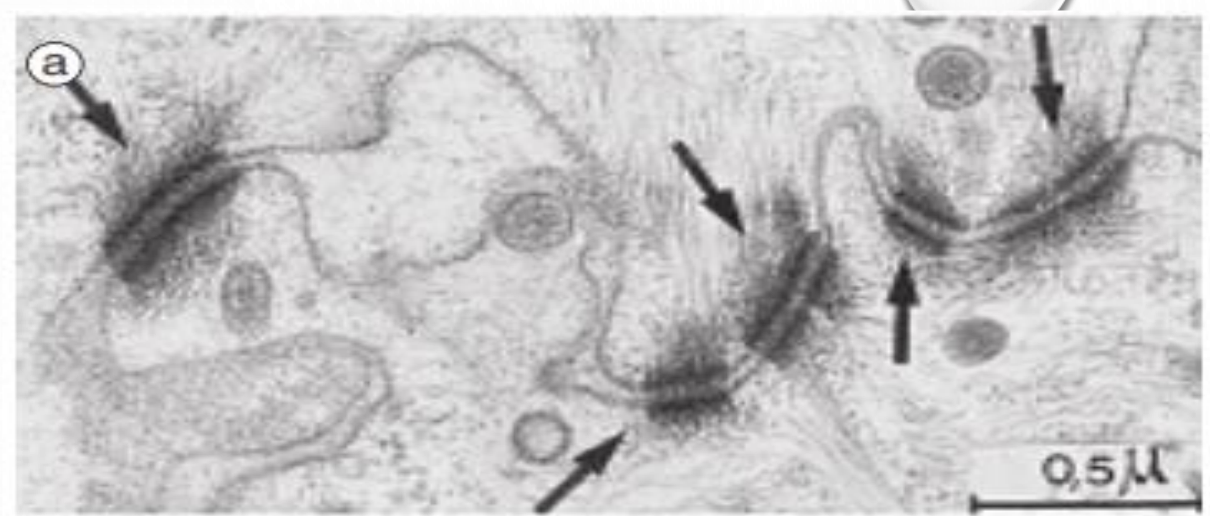


FIGURE 7.2 – Structure d'un desmosome de ceinture.
Domaine public.

Les desmosomes ponctuels (macula adherens)

se retrouvent presque exclusivement dans les cellules épithéliales, en dessous de la jonction serrée et des desmosomes de ceinture, où ils se disposent à des intervalles plus ou moins réguliers.



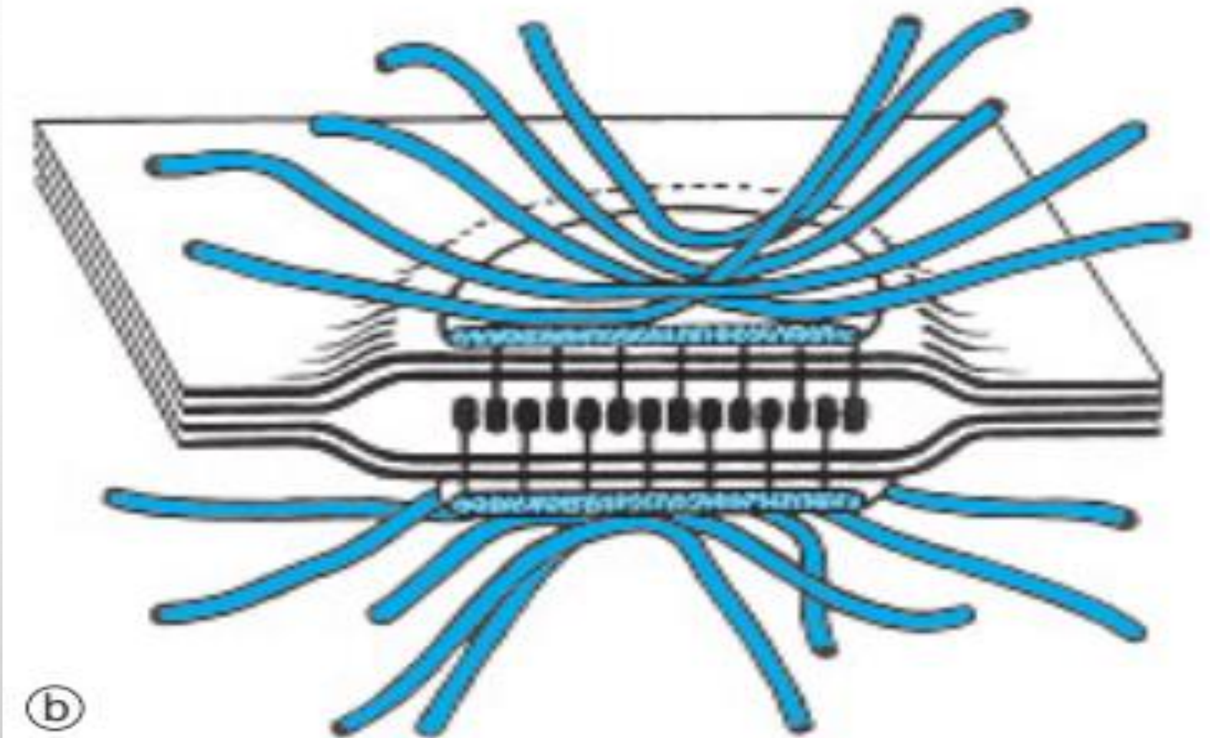


Figure 14.4
Organisation d'un desmosome ponctuel

Les desmosomes ponctuels (macula adherens)

Composition moléculaire : ces jonctions sont caractérisées par des plaques cytoplasmique denses de protéines dans lesquelles s'insèrent les filaments intermédiaires (également appelés filaments de cytokératine ou tonofilaments) des deux cellules adjacentes.

Les cadhérines sont liées aux filaments intermédiaires grâce aux desmoglobines et aux desmoplakines contenus dans les deux plaques cytoplasmiques .

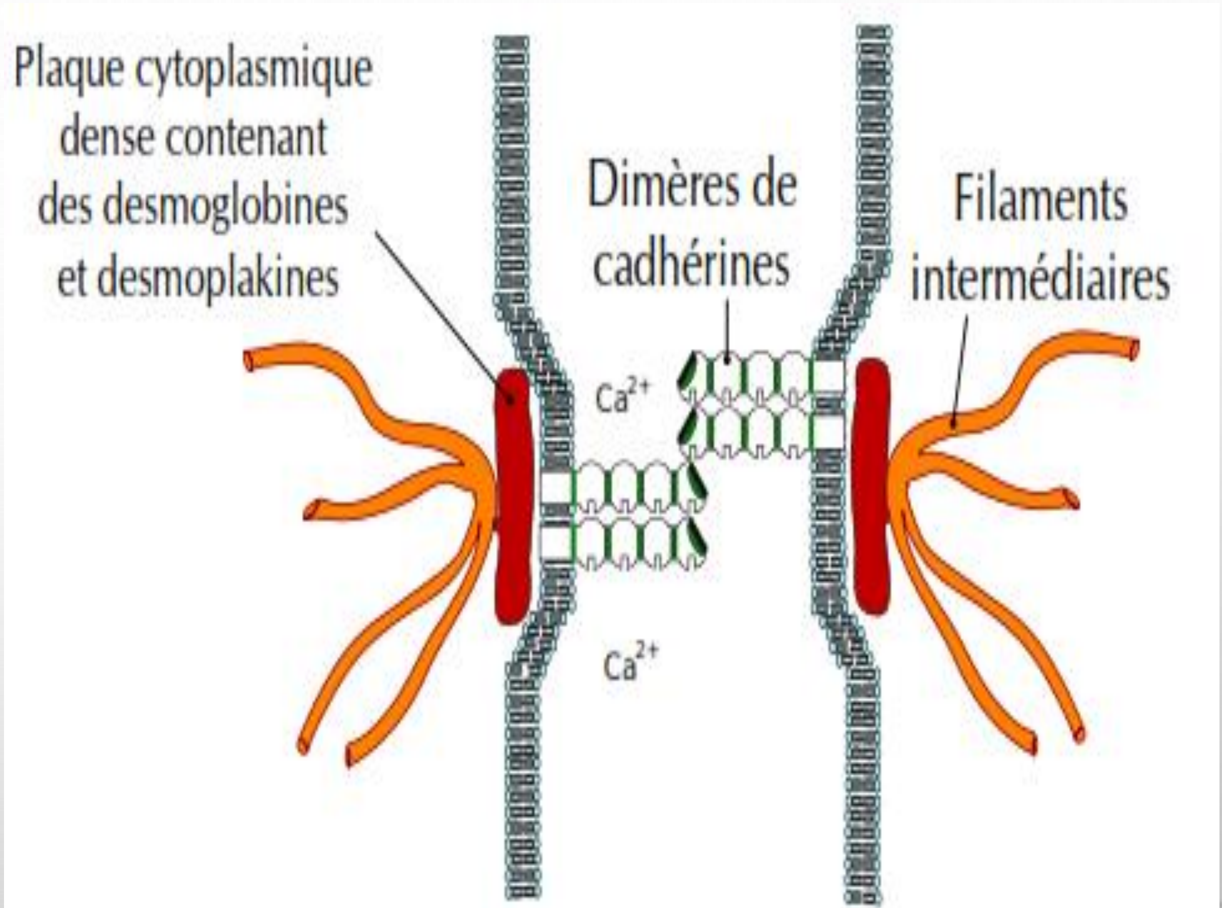


FIGURE 7.3 – Structure d'un desmosome.
Domaine public.

Les jonctions communicantes (jonctions lacunaires ou gap junction)

La fascia est un ensemble de ces jonctions communicantes.

Elles se caractérisent essentiellement par la présence de connexons (canaux transmembranaires qui font communiquer les compartiments cytoplasmiques de deux cellules) et un espace intercellulaire réduit mais perméable.

Composition moléculaire : les connexons sont constitués par l'association de six molécules de connexine, Chaque connexon s'apparie avec un connexon situé dans la membrane de la cellule voisine formant ainsi un canal qui traverse la bicouche lipidique et permet le passage de l'eau, quelques ions, ATP, AMPc...

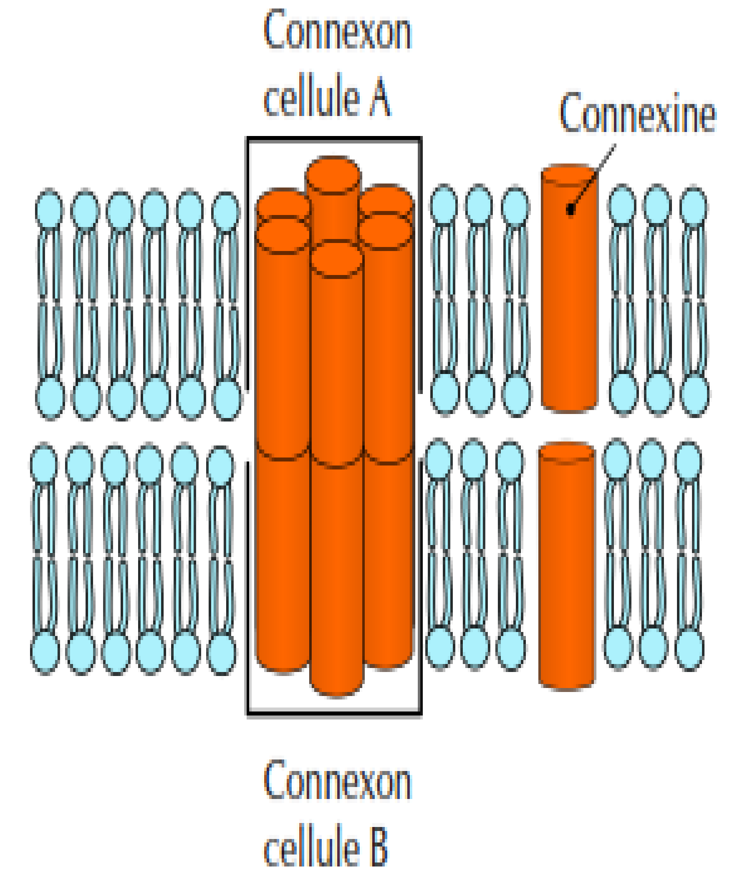


FIGURE 7.4 – Structure d'une jonction communicante.
Domaine public.

a

b

c

d

Figure 14.6

Organisation d'une jonction communicante

GAP JUNCTION

HIERARCHIE STRUCTURALE :
Gap junction
> Connexons
> 6 connexines par connexon
>4 domaines trans membranaires pour chaque connexine

observation dans le plan de la membrane

CONNEXINE 43

cellule 1

Communication cytosolique intercellulaire

cellule 2

connexon

Pore hydrophile

cellule 1

cellule 2

coupe transversale

PORE DYNAMIQUE :

↘pH, ↗Ca++ ↗pH, ↘Ca++

LIMITE D'EXCLUSION:
1000 Daltons
Passage du Ca++, de vitamines, AMP et GMPc, etc

Les hémidesmosomes

Un hémidesmosome est un type de jonction qui unit le pôle basal des cellules épithéliales à la lame basale.

Il est formé d'une seule plaque cytoplasmique reliée aux filaments intermédiaires du coté intracellulaire et aux intergrines du coté extracellulaire

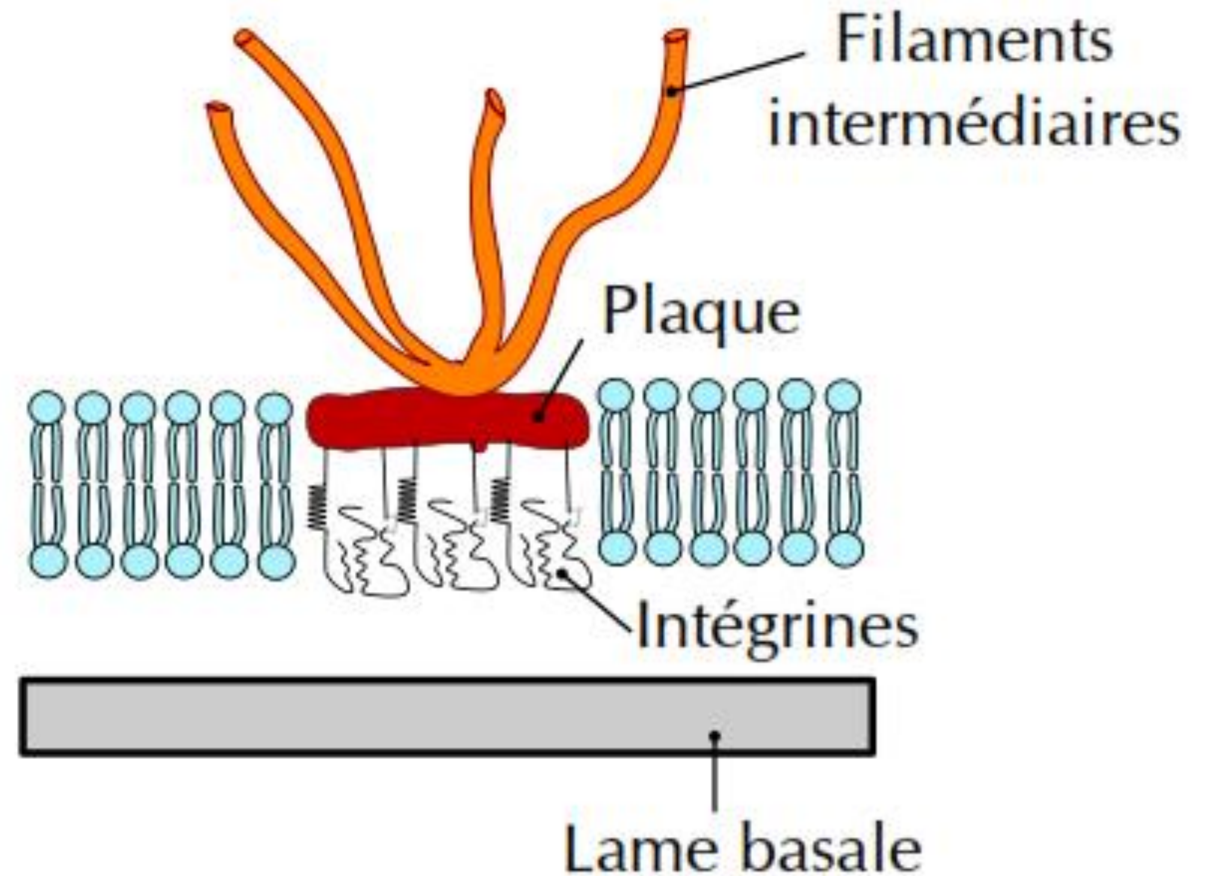


FIGURE 7.5 – Structure d'un hémidesomosome.
Domaine public.

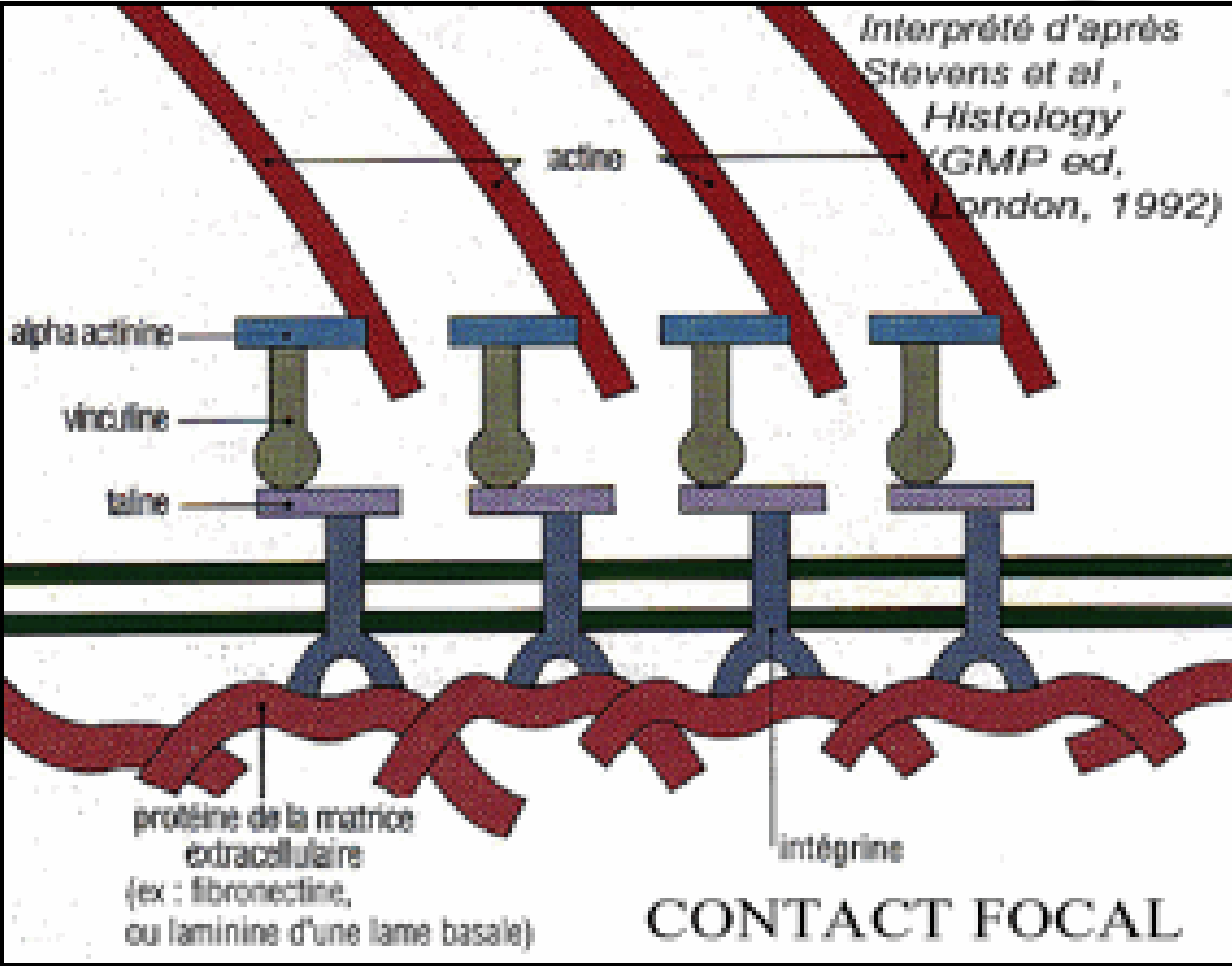
Point ou contact focal

Structure

Sont des jonctions cellulle-Matrice dont

la portion intracellulaire des integrines est liée aux protéines du cytosquelette notament (l'actine) par l'intermédiaire d'autres protéines (talline, vinculine, actinine).

Leurs domaines extracellulaires se lient à de nombreux ligands de la matrice extracellulaire (laminine, fibronectine, etc.) ou de la lame basale.



Complexe jonctionnel

La succession des trois jonctions précédentes (zonula occludens, zonula adherens, macula adherens) forment ce que l'on appelle un complexe jonctionnel.

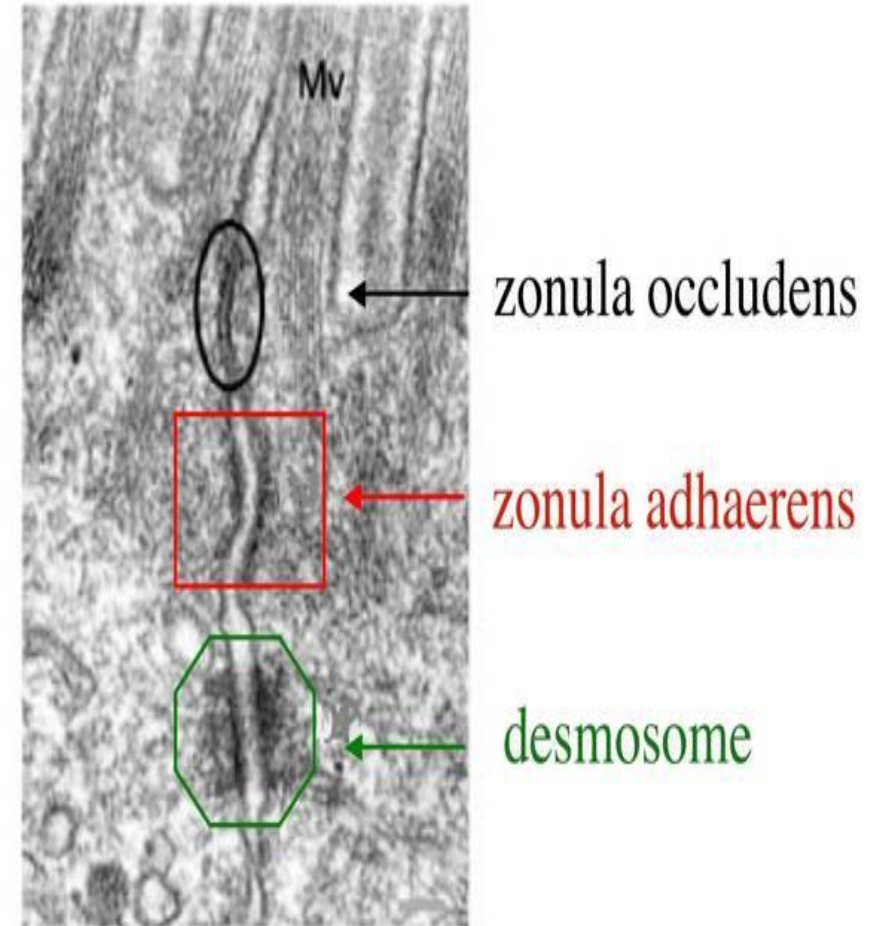
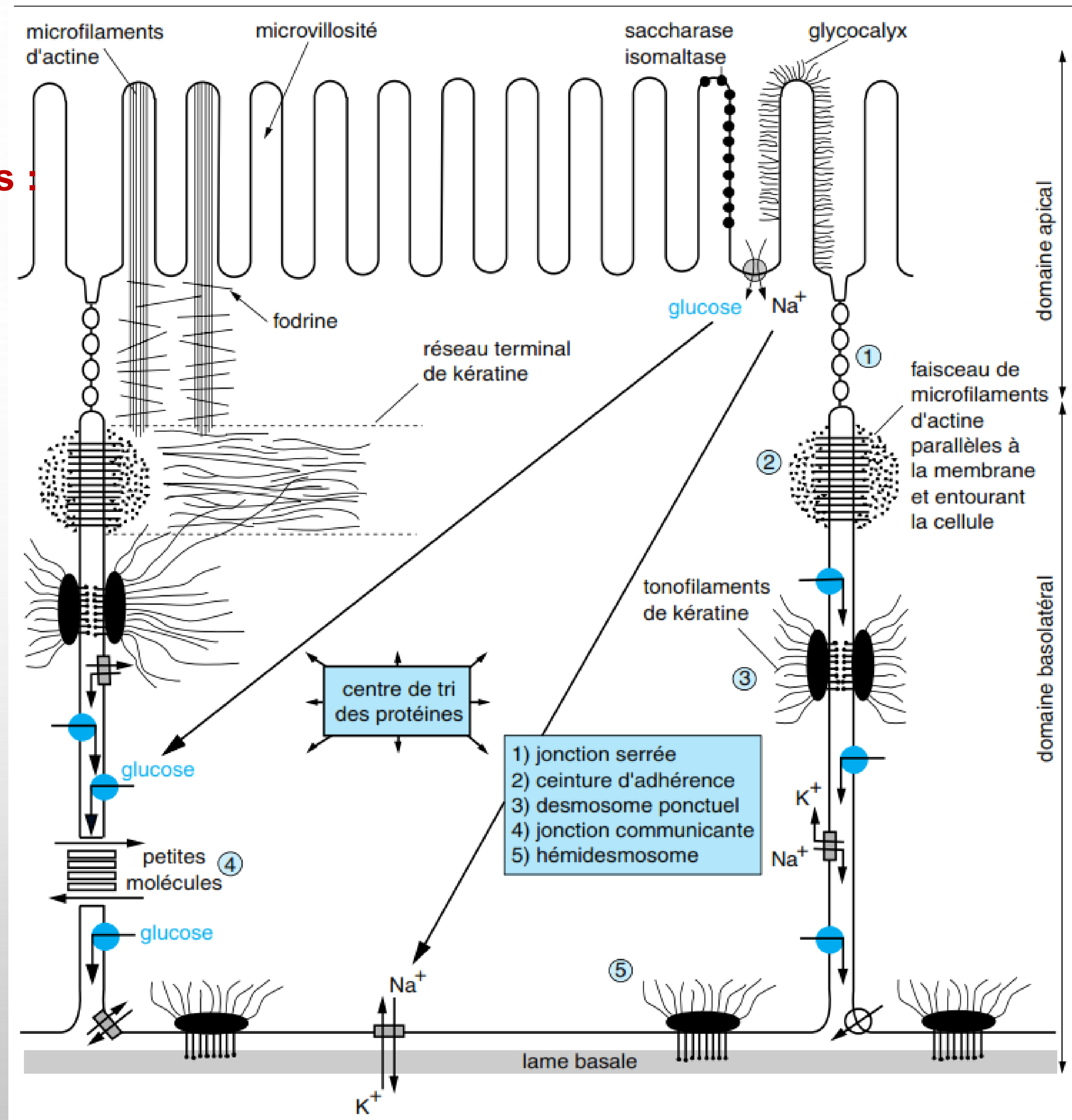


Schéma d’une cellule polarisée l’entérocyte de vertébré à travers ses diverses différenciations :

Cette cellule illustre bien les rapports existant entre polarité structurale et polarité fonctionnelle.

Elle montre aussi la nécessité d’un centre de tri au sein de la cellule, dont le rôle est d’adresser toutes les protéines constitutives de ces structures vers leurs destinations finales. La fodrine est une protéine de la famille des spectrines.

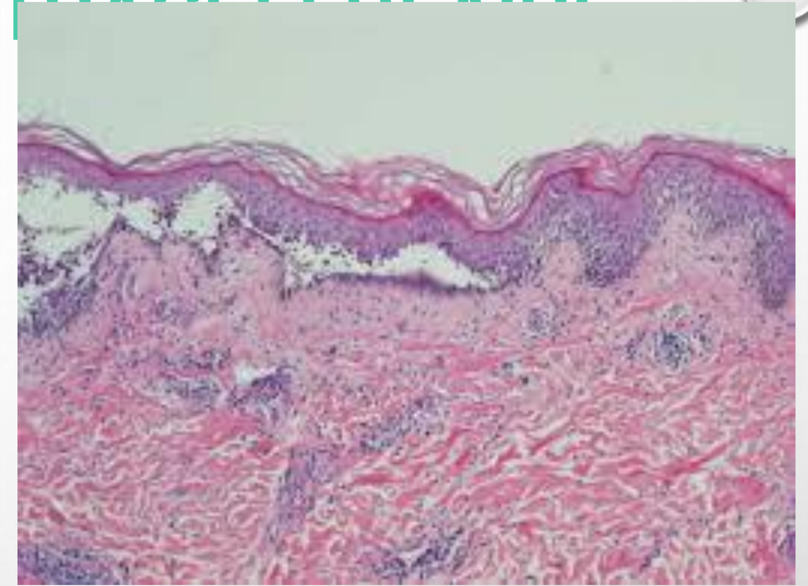


RÉSUMÉ CONCERNANT LES STRUCTURES ET ORGANISATION DES JONCTIONS CELLULAIRES

	Molécules transmembranaires	Plaque cytoplasmique	Molécules du cytosquelette
Jonctions serrées	Occudine Claudines	ZO-1 ZO-2	Actine Spectrine
Jonctions adhérentes	Cadhérines	Caténine Plakoglobine	Actine
Desmosomes	Cadhérines Desmocolline Desmogléine	Desmoplakine Plakoglobine	Cytokératine
Hémi--Desmosomes	Intégrines	Plectine	Cytokératine
Contacts focaux	Intégrines	Taline Vinculine	Actine

LES MALADIES GÉNÉTIQUES DES JONCTIONS INTERCELLULAIRES OU DE LIAISON À LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

- ***PEMPHIGUS VULGARIS:*** Il s'agit d'une maladie auto-immune pour laquelle on a montré que l'organisme fabrique des anticorps qui détruisent spécifiquement les nombreux desmosomes chargés de solidariser fortement les kératinocytes (cellules épidermiques).
- Les cadhérines desmosomales (ou desmogléines), dont les domaines extracellulaires assurent l'accrochage entre les cellules, sont en fait la cible des anticorps, qui suppriment ainsi leurs propriétés de liaison.
- Dans cette affection de la peau, les patients souffrent d'une fragilité extrême de l'épiderme qui se traduit par une «fuite » des fluides corporels ; cette perméabilité anormale est à l'origine de





La Thrombasthénie de Glanzmann. Maladie génétique (déficience d'un gène codant une protéine de la famille des intégrines plaquetaire). Cette intégrine, de type récepteur de la fibronectine, est également capable de fixer le fibrinogène qui un rôle important dans la coagulation du sang et la formation du «clou plaquettaire ». L'interaction entre les plaquettes et le réseau de fibrine ne pouvant plus s'effectuer, les patients présentent donc de graves anomalies de la coagulation et sont victimes d'hémorragies répétées.



